

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

自閉症の病態診断・治療体制構築のための 総合的研究

課題番号 H16-こころ-001

平成16-18年度 総合研究報告書

平成 19 (2007) 年 3 月

主任研究者 加我牧子

目 次

I. 総合研究報告

自閉症の病態診断・治療体制構築のための総合的研究 加我牧子.....	1
---------------------------------------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	9
-------------------------	---

III. 研究成果の刊行物・別冊.....	13
-----------------------	----

I. 総合研究報告

自閉症の病態診断・治療体制構築のための
総合的研究

加我牧子

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総合研究報告書

自閉症の病態診断・治療体制構築のための総合的研究

主任研究者 加我牧子

国立精神・神経センター精神保健研究所 知的障害部 部長

研究要旨：自閉症をヒト脳機能、臨床指標と分子遺伝学的比較検討、自閉症を呈する疾患と分子遺伝学、モデル動物による病態解明の側面から診断と治療法の確立をはかることを目的として研究を行った。電子版トレイルメイキングテストを応用したワーキングメモリーで評価し、自閉症児では前頭葉機能障害が証明された。対人関係の基礎である顔を課題とした自己・他者弁別機能について事象関連電位を用いて検討したところ、自他や既知性の識別に関係する脳の機能障害が考えられ、自閉症の社会性障害を理解するうえで重要な手がかりとなった。早期診断のための臨床指標のうち早期の頭囲の発達、第Ⅱ指長比について検討した。出生早期に頭囲が急激に成長する一群のあることが母子手帳の記載から判明し、身体特徴では第Ⅱ指/Ⅳ指長比が著しい異常を示す例があった。これらの症例で HOXD11、12、13 の遺伝子解析を行い、自閉症では HOXD11 遺伝子のイントロンで、高頻度の多型が見られた。第Ⅱ指/Ⅳ指長比の短いサブグループのみに限れば、この部位の異常は自閉症のマーカーとなる可能性が示唆された。自閉症の合併率の高い Prader-Willi 症候群(PWS)、結節性硬化症(TS)、脆弱 X 症候群につき、臨床症状と分子遺伝学的検査を行い比較した。TS の知的レベルやてんかんは、TSC2 遺伝子変異を持つ例が重症であるとされるが変異による臨床症状の違いはみられなかった。PC12 細胞における Tuberin と Hamartin の発現と神経分化について検討したところ 2 つの蛋白質の機能が異なり、重症度に影響するものと考えられた。同一保持の欲求やこだわり、不安に関する GABA ニューロン機能を知るため自閉症児に 123IMZ-SPECT、1H-MRS の記録を行った。SPECT では前頭部、ついで側頭部、小脳の集積低下例が多く、MRS では前頭部の GABA 濃度が有意に低値であり、いずれも GABA 神経系の機能異常が推測された。

自閉症にみられる行動異常、感覚過敏、記憶の定着、睡眠障害等共通症状を呈するモデル動物である Bronx waltzer mouse (bv) の行動解析と GABA 作働性介在ニューロンの機能を調べ治療にいかすための検討も進めた。bv マウスは‘自閉症児’の感覚・知覚異常や不安行動、記憶障害、睡眠障害など動物モデルとして有意義であった。本マウスの GABA 作働性 interneuron の発現を Glutamic acid decarboxylase (GAD) 67 を指標とした免疫組織化学的に解析し GABA 作働系ニューロンの異常が明らかにされた。

自閉症の背景となる病態が明らかになりつつあるが、直接治療の段階にまでは至っておらず臨床症状を基盤とした研究の継続・発展が一層必要であると考えられた。

分担研究者

稲垣真澄：国立精神・神経センター

精神保健研究所 室長

大野耕策：鳥取大学医学部

脳神経小児科 教授

杉江秀夫：浜松市発達医療総合福祉センター

所長

橋本俊顕 鳴門教育大学教育学部 教授

A. 研究目的

自閉症スペクトラムにみられる臨床症状の背景に存在する脳機能と伝達物質の異常、自閉症症状を呈する疾患の分子遺伝学、自閉症症状を呈する児への薬剤による治療的試みを行うことで自閉症の病態を明らかにし、早期診断と治療への橋掛かりをつくることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

上記目的のため、(1) 自閉症児の前頭葉機能評価のためワーキングメモリーの検討、(2) 顔認知における事象関連電位の検討、(3) 早期診断のための臨床徴候に関する研究、(4) 病態としての脳 GABA ニューロン系の病態に関する研究、(5) 自閉徴候を示す症例における FMR-1 ならびに HOXD 遺伝子発現と治療の試み、(6) 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の症候論と遺伝学、そして (7) 知覚過敏と不安、知的障害、記憶障害、睡眠障害を呈するモデル動物における病態解明の立場から研究を行った。以下に述べる。

(1) 自閉症児の前頭葉機能評価についての検討

コンピューターをベースにしたトレイルメーカーテスト（梶本ら）を小児用に改変し視空間ワーキングメモリーの発達の変化と発達障害児の所見を検討した。

(2) 顔認知に関する事象関連電位の検討

自己・他者の弁別という認知機能につき、健常児・者、知的障害のない自閉症児・者の特徴的变化を検討した。

被検者には、4 種類の顔画像すなわち自己顔、既知顔（母親の顔）、既知顔と同年代の平均顔（未知顔）の正面画像、自己顔の画像をランダムに配置したノイズ画像と 1 種類の物画像の合計 6 種類の視覚刺激を与えて、物画像が見えた時、すみやかにキイ押しをさせた。脳波を頭皮上の 19 部位から記録し、刺激画像毎に加算平均処理し、ERP 成分(N170、P350)の頂点潜時と振幅を検出した。

(3) 早期診断のための臨床徴候に関する研究

出生から 1 歳までの頭囲の発達を母子手帳で調査し、自閉症児の特徴を健常児と比較した。第 II 指長と第 IV 指長の比について自閉症児と健常児の比較を行った。

(4) 病態としての脳 GABA ニューロン系機能に関する研究

自閉症児に対して 123IMZ-SPECT、1H-MRS 検査を行い、評価を行った。

(5) 自閉徴候を示す症例における FMR-1 ならびに HOXD 遺伝子発現と治療の

試み

FMR-1 遺伝子発現低値の 18 歳症例に葉酸投与の治療的試みを行い、Aberrant Behavior Checklist (ABC) の日本語版 (小野善郎先生による) を用い、5 つのサブスケールについて検討した。第 II・第 IV 指長比の低い症例の HOXD11、12、13 の遺伝子解析を行った。

(6) 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の症候論と遺伝学

プレーダーウイリー症候群(PWS)、結節性硬化症(TS)の臨床像と遺伝子異常の比較を行った。

(7) 知覚過敏と不安、知的障害、記憶障害、睡眠障害を呈するモデル動物 (Bronx Waltzer、以下 bv マウス) における病態解明研究

bv マウスの遺伝的診断は bv マーカー遺伝子領域の PCR で確認した。

オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、Mirror chamber 試験でのマウスの行動解析を行った。さらに免疫組織化学的に GAD67 陽性細胞の分布を頭頂葉・帯状回・線条体で観察した。

(倫理面の配慮)

すべての検査・研究について各施設における倫理委員会の承認を得ることを原則とし、臨床例に対しては本人および保護者に十分な説明を行い、同意を得て行った。

遺伝子検査に関しては、三省合意、関係法令・通知に従い、動物実験については動物愛護法と各施設における倫理規定を遵守して行った。

C. 結果

(1) 前頭葉機能評価のためワーキングメモリーの検討

自閉症では視空間ワーキングメモリーの異常があり、前頭葉機能異常があきらかにみられた。

(2) 顔認知における事象関連電位の検討
顔の既知性や自己認識に関与する脳領域の活動低下がみられ、認知様式の特異性を示した。

(3) 早期診断のための臨床徴候に関する研究

一部症例に出生早期の頭位拡大や指長比の異常が示され、HOX 遺伝子異常を示すサブグループの存在が明らかになった。

(4) 病態としての脳 GABA ニューロン系機能に関する研究

123 I -IMZ SPECT、H-MRS では N-アセチルアスパラギン酸、オイノシトール、クレアチン、コリン濃度は前頭部、基底核共に対照と自閉症に差を認めなかった。GABA 濃度は基底核では差がなかったが前頭部では対照に比し有意に低値であった。この結果は発達レベルと相関が見られなかった。

両者の結果はいずれも自閉症における GABA 作働性ニューロンの機能異常を示唆していた。

(5) 自閉徴候を示す症例における FMR-1 遺伝子変化と治療の試みならびに HOXD 遺伝子発現

FMR-1 低値の症例に対する葉酸投与では

ABC-J による評価で 4 ヶ月間に易興奮性、多動のスコアに低下がみられた。HOXD11、12、13 の遺伝子解析により自閉症では HOXD 遺伝子のイントロンで、高頻度の多型が見られた。2D/4D 長比の短いサブグループでは HOXD11 遺伝子のプロモーター部位 GT の異常が自閉症のマーカーとなる可能性が示唆された。

(6) 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の症候論と遺伝学

PWS の臨床特徴が遺伝子変異の origin により異なり、TS の責任遺伝子 TSC1 と TSC2 変異により自閉症の発症頻度、重症度が異なっていた。神経成長因子(NGF)刺激後の PC12 細胞の Tuberin と Hamartin の態度は異なっていた。

(7) 知覚過敏と不安、知的障害、記憶障害、睡眠障害を呈するモデル動物 bv における病態解明

オープンフィールド試験では “Strain” の主効果を認めなかったが、高架式十字迷路試験では移動距離が有意に短縮していた。Mirror Chamber 試験での行動量は低下していたが、有意差には達しなかった。鏡を探索した回数は、有意に減少しており、鏡に対する平均距離は、有意に長くなっていた。免疫組織化学的検討では頭頂葉・帯状回・線条体ともに GAD67 陽性細胞数は減少している傾向を認めた。

動物モデルの行動解析、神経生化学、免疫組織化学病理学的検討のいずれも GABA 作働性ニューロンの機能異常を示した。

D. 考察

本研究により、自閉症児の前頭葉機能異常が証明された。顔認知に関する課題の遂行状況は良好であるのに自己顔と未知顔に対する処理過程が相違していることが判明した。すなわち自閉症群では、既知顔—未知顔差分と自己顔—既知顔差分との間に有意差はなく、自他、既知性の識別に特異的な認知過程が生じている可能性があった。

本研究の自閉症群には知的障害のある例は含まれておらず、この結果は、知的障害に直接、起因するものではない。自閉症群では顔の識別認知に関連する脳領域の活動低下が考えられる。これは自閉症におけるコミュニケーション障害の理解を深め、支援の手がかりへと結びつけていけるものである。

自閉症早期診断のための臨床徴候については出生早期の頭囲の急速な増大と第 II 指・第 IV 指の長さの比が参考になると思われた。SPECT、MRS の結果はいずれも自閉症における脳 GABA ニューロン系の異常を示唆していた。すなわち前頭部集積低下を示すものが大多数で、次いで側頭部が多かったことから ECD SPECT や PET の前頭葉や側頭葉に異常が見られる所見に一致しこれらの部位の GABA 神経系の異常を示唆するものと考えられる。H-MRS の結果からも自閉症脳の前頭葉 GABA 濃度の低下がみられたが、これは介在ニューロンの異常を示唆するものであり、123 I -IMZ SPECT による GABA 受容体の減少と合わせて、自閉症では GABA 神経系の異常が示唆される。これはモデル動物の病態病理学的解析とも一致し、重要な所見と考えられた。

また、今回の経験から FMR1 遺伝子発現が低値を示す自閉症に対して、葉酸投与は

一つの治療的アプローチと考えられる。また第Ⅱ第Ⅳ指長比に異常のある症例は遺伝子変異の点からも自閉症のサブグループとして認めうると考えられる。

PWS や TS では遺伝子異常部位によって異なった行動特徴や疾患の重症度が規定される場合があり、原因としての単一遺伝子探索は展望がなく、網羅的遺伝子研究は自閉症には現実的でないことは共通の認識になりつつあるが特徴的な臨床症状と共通する分子メカニズムをもたらず遺伝学的背景を比較することは意義がある。

bv マウスの発達早期より認められた不安行動や過敏性、記憶定着の障害、睡眠異常は、自閉症を中心とした発達障害と関連した不安行動やフラッシュバックの動物モデルになりうるもので治療研究にも最適と思われる。さらにこれらの障害が免疫組織化学的検索によって、GABA 作動性の介在ニューロンの異常が関与している可能性が示唆された。今後 bv マウスの GAD67 の免疫組織化学的発達の变化を検索し、不安行動の発達の变化との連関に関する研究の進展が必要である。

E. 結論

1. 自閉症児のコミュニケーション障害の基盤にある顔認知の特徴を明らかにした。
2. 自閉症脳の前頭部、側頭部の障害が認められ、特に GABA 神経系の異常が示唆された。
3. 自閉症研究における FMR-1 遺伝子の意義を解明しつつある。今後葉酸を含め、FMR1 の発現に関与する薬物の効果について検討する必要がある。
4. 第Ⅱ第Ⅳ指の長さの比が異常な自閉症

は HOX 遺伝子の異常を伴う遺伝学的にもひとつのサブグループと考えられる。

5. 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の行動特徴や疾患の重症度が遺伝子変異に依存している部分があることを証明できた。
6. 知覚過敏や常同的行動、記憶定着の障害など自閉症の症状を動物モデルで明らかにしつつあり、これらのモデルを用いた治療のトライアルが可能になってきている。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Gunji A, Inagaki M, Inoue Y, Kokubo N, Ishiguro A, Kaga M: Event related potentials (ERPs) of self-face recognition in children with autism. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117, suppl.1: pp.S313.
- 2) Sugie H, Sugie Y: A boy who is an amazing artist. *Brain Dev* 2006 (in press)
- 4) Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsuoka K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, Okuyama T: Histopathological and behavioral improvement of murine Mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells. *Molecular Therapy* 2006; 13: 548-55.
- 5) 小穴信吾, 稲垣真澄, 鈴木聖子, 堀本れい子, 加我牧子: 刺激モダリティ別事象

- 関連電位 N400 の発達と読字障害における特徴: 意味カテゴリー一致判断課題による検討. 脳と発達 2006; 38: 431-438.
- 6) Inagaki M, Kaga Y, Kaga M, Nihei K: Multimodal evoked potentials in patients with pediatric leukodystrophy. Clin Neurophysiol 2006; 59 suppl: 251-263.
- 7) 稲垣真澄, 羽鳥誉之, 井上祐紀, 加我牧子: 発達障害のモダリティ別事象関連電位: 自閉症スペクトラムにおける特徴. 臨床脳波 2007; 49: 12-17.
- 8) 井上祐紀, 稲垣真澄, 軍司敦子, 小久保奈緒美, 加我牧子: 注意欠陥/多動性障害の反応抑制機能に関する研究 第 1 報 視覚性オドボール課題における非標的刺激性 P300 の検討. 脳と発達 2007 印刷中
- 9) Ishiguro A, Inagaki M, Kaga M: Stereotypic circling behavior in mice with vestibular dysfunction: asymmetrical effects of intrastriatal microinjection of a dopamine agonist. International Journal of Neuroscience in press.
- 10) Toda Y, Mori K, Hashimoto T, Miyazaki M, Nozaki S, Watanabe Y, Kuroda Y, Kagami S: Administration of secretin alters dopamine metabolism in the central nervous system. Brain Dev 2006; 28: 99-103.
- 11) 橋本俊顕. 思春期の行動の問題—軽度発達障害について—. LD 研究 2006; 15: 52-56.
- 12) 橋本俊顕. 軽度発達障害の理解と特別支援教育: 高機能自閉症を中心に. 日児誌 2006; 110: 1208-1213.
- 13) 橋本俊顕. てんかん診療 ABC 学校生活上の留意点、とくに学習・行動面の問題. 小児科診療 2007; 70: 137-142.
- 15) 杉江秀夫: 「行政への対応と連携の実際」: 「医師のための発達障害児・者診断治療ガイド—最新の知見と支援の実際—」加我牧子, 稲垣真澄編集. 診断と治療社 2006; 186-92.
- 16) 杉江秀夫: 先天代謝異常: 糖原病 II、V、VII. 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎編集. 今日の小児治療指針(第 14 版) 東京: 医学書院 2006; 160-1.
- 17) Sugie H, Sugie Y: A boy who is an amazing artist. Brain Dev 2007; 29: 56.
- 19) Okamoto R, Fujii S, Inoue T, Lei K, Kondo A, Hirata T, Okada M, Suzaki I, Ogawa T, Maegaki Y, Ohno K: Biphasic Clinical Course and Early White Matter Abnormalities may be Indicators of Neurological Sequelae after Status Epilepticus in Children. Neuropediatrics 2006; 37: 32-41.
- 20) Saito Y, Yamamoto T, Mizuguchi M, Kobayashi M, Saito K, Ohno K, Osawa M: Altered glycosylation of alpha-dystroglycan in neurons of Fukuyama congenital muscular dystrophy brains. Brain Research 2006; 1075: 223-8.
- 21) Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, Akasaka N, Kanazawa O, Sasagawa M, Kato M, Ohno K, Masuda H, Kameyama S, Uchiyama M: Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related epilepsy. Epilepsia 2006; 47: 991-997.
- 22) Ohsaki Y, Sugimoto Y, Suzuki M, Hosokawa H, Yoshimori T, Davies JP,

Ioannou YA, Vanier MT, Ohno K, Ninomiya H: Cholesterol depletion facilitates ubiquitylation of NPC1 and its association with SKD1/Vps4. *J Cell Sci* 2006; 119: 2643-2653.

学会発表

- 1) 軍司敦子, 稲垣真澄, 加我牧子. 発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討 (シンポジウム4: 顔の認知と記憶の神経生理学的アプローチ). 第35回日本臨床神経生理学会・学術大会, 福岡, 2005年11月30日~12月2日.
- 2) 軍司敦子, 稲垣真澄, 井上祐紀, 小久保奈緒美, 石黒秋生, 加我牧子. 発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討. 第48回日本小児神経学会総会. 舞浜. 2006年6月1-3日.
- 3) 橋本俊顕, 津田芳見, 森健治, 宮崎雅仁, 藤井笑子, 西村美緒, 福本礼: 自閉症のGABA受容体機能: 123I-IMZ SPECTによる検討. 第48回日本小児神経学会浦安市 平成18年6月1-3日
- 4) 宮崎雅仁, 藤井笑子, 森健治, 橋本俊顕, 香美祥二: 軽度発達障害児の体性感覚誘発電位: 特に注意欠陥/多動性障害と高機能広汎性発達障害の比較. 第48回日本小児神経学会 浦安 平成18年6月1-3日
- 5) 津田芳見, 橋本俊顕, 森健治, 藤井笑子, 西村美緒, 福本礼: 高機能自閉症児における認知行動発達に関する検討. 第48回日本小児神経学会 浦安 平成18年6月1-3日
- 6) 藤井笑子, 森健治, 宮崎雅仁, 橋本俊顕, 原田雅史, 香美祥二: 自閉症児の *in vivo* 1H-MRS による検討—基底核のGABA濃度について—. 第48回日本小児神経学会 浦安市 平成18年6月1-3日
- 7) 村川和義, 平山菜穂, 井上雅彦, 橋本俊顕: 総合病院における応用行動分析による自閉症児・家族に対する個別指導 (第2報). 第48回日本小児神経学会 浦安 平成18年6月1-3日
- 8) 橋本俊顕: シンポジウム 小児科疾患への応用はどこまで進んだか (その2): 小児の発達障害とてんかんへの応用はどこまで進んだか「自閉症スペクトラムにみられるてんかんの病態解明アプローチ」. 第36回日本臨床神経生理学会横浜市 平成18年11月29日-12月1日
- 9) 宮崎雅仁, 藤井笑子, 森健治, 橋本俊顕, 香美祥二: 軽度発達障害児 (注意欠陥多動性障害 (ADHD) / 高機能広汎性発達障害 (HFPDD)) の体性感覚機能. 第36回日本臨床神経生理学会 横浜 平成18年11月29日-12月1日
- 10) 藤井笑子, 森健治, 宮崎雅仁, 西村美緒, 福本礼, 津田芳見, 橋本俊顕: 自閉症におけるGABA神経系の評価: 123I-iomazenil SPECT, 1H-MRSによる検討. 第36回日本臨床神経生理学会 横浜市 平成18年11月29日-12月1日
- 11) 橋本俊顕: 軽度発達障害の理解と特別支援教育: 高機能自閉症を中心に. 第109回日本小児科学会 金沢 平成18年4月21-23日
- 12) 杉江秀夫: 地域と教育の連携による就学への移行支援. シンポジウム「乳幼児期から学齢期への発達を支えるネットワーク」徳島県 鳴門教育大学 平成18

- 年 8 月
- 13) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福田冬季子, 大澤純子, 鈴木輝彦, 平野浩一, 宮本健: 広汎性発達障害の臨床症状とセロトニン 2A 受容体遺伝子多型との関係について. 第 48 回日本小児神経学会 2006
- 14) 大澤純子, 杉江秀夫, 鈴木輝彦, 福田冬季子, 伊藤正孝, 杉江陽子: 発達障害における染色体検査に関する検討. 第 48 回日本小児神経学会 2006
- 15) 宮本健, 平野浩一, 杉江陽子, 大関武彦, 鈴木輝彦, 大澤純子, 杉江秀夫: 急性呼吸不全の発症に気管軟化症が関与した Menkes 病の 1 例～第 2 報; 病理学的検討. 第 48 回日本小児神経学会 2006
- 16) 大野耕策: トリプレットリピート病—優性遺伝性小脳失調症の分類と小児例の診断. 第 48 回日本小児神経学会総会 千葉 平成 18 年 6 月 2 日
- 17) 大野耕策: 「発達障害と分子遺伝学」 シンポジウム 自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう. 第 28 回日本生物学精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 合同年会 名古屋 平成 18 年 9 月 14 日
- 18) Ohno, L Ke, Z Luan, T Inoue, H Ninomiya, E Nanba and Y Suzuki: Activity of N-alkyl- β -valienamine as a Chemical Chaperone for β -glucosidase Mutants Associated with Gaucher Disease. 10th International Child Neurology Congress, Montreal, June 11-16, 2006
- 19) 石黒秋生, 稲垣真澄, 加我牧子: Bronx

Waltzer マウスにおける常同的回転行動と線条体機能不均衡との関連性の解明. 第 48 回日本小児神経学会 浦安 平成 18 年 6 月 2 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者

軍司敦子、井上祐紀、小久保奈緒美、石黒秋生

津田芳見、森 建治、藤井笑子、宮崎雅仁、原田雅史

Florin Florice、檜垣克美、難波栄二

大澤純子、杉江陽子、福田冬季子

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社 名	出版 地	出版 年	ページ
井上祐紀, 加我牧子	AD/HDの診 断・評価	加我牧子, 稲垣真澄	発達障害児・ 者診断治療ガ イド	診断と 治療社	東京	2006	100-10 9
稲垣真澄	自閉症の顔 認知に関する研究最前 線	加我牧子, 稲垣真澄	発達障害児・ 者診断治療ガ イド	診断と 治療社	東京	2006	88-92
杉江秀夫	行政への対 応と連携の 実際	加我牧子, 稲垣真澄	発達障害児・ 者診断治療ガ イド	診断と 治療社	東京	2006	186-19 2
杉江秀夫	先天代謝異 常:糖原病II、 V、VII.	大関武彦, 古川漸, 横 田俊一郎	今日の小児治 療指針 (第14 版)	診断と 治療社	東京	2006	160-1

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Gunji A, Inagaki M, Inoue Y, Kokubo N, Ishiguro A, Kaga M.	Event related potentials (ERPs) of self-face recognition in children with autism	Clinical Neurophysiology	117	Supplement 1 pp.S313	2006
F Toda Y, Mori K, Hashimoto T, Miyazaki M, Nozaki S, Watanabe Y, Kuroda Y, Kagami S	Administration of secretin alters dopamine metabolism in the central nervous system	Brain Dev	28	99-103	2006
橋本俊顕	思春期の行動の問題ー軽	LD 研究	15	52-56	2006

	度発達障害についてー				
橋本俊顕	軽度発達障害の理解と特別支援教育：高機能自閉症を中心に	日児誌	110	1208-1213	2006
橋本俊顕	てんかん診療 ABC 学校生活上の留意点、とくに学習・行動面の問題	小児科診療	70	136-142	2007
Okamoto R, Fujii S, Inoue T, Lei K, Kondo A, Hirata T, Okada M, Suzaki I, Ogawa T, Maegaki Y, Ohno K	Biphasic Clinical Course and Early White Matter Abnormalities may be Indicators of Neurological Sequelae after Status Epilepticus in Children	Neuropediatrics	37	32-41	2006
Saito Y, Yamamoto T, Mizuguchi M, Kobayashi M, Saito K, Ohno K, Osawa M	Altered glycosylation of alpha-dystroglycan in neurons of Fukuyama congenital muscular dystrophy brains	Brain Research	1075	223-8	2006
Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, Akasaka N, Kanazawa O, Sasagawa M, Kato M, Ohno K, Masuda H, Kameyama S, Uchiyama M	Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related epilepsy	Epilepsia	47	991-997	2006
Ohsaki Y, Sugimoto Y, Suzuki M, Hosokawa H, Yoshimori T, Davies JP,	Cholesterol depletion facilitates ubiquitylation of NPC1 and its association with SKD1/Vps4	J Cell Sci	119	2643-2653	2006

Ioannou YA, Vanier MT, Ohno K, Ninomiya H					
杉江秀夫, 杉江 陽子	主なミトコンドリア脳筋 症：電子伝達系異常症	Clinical Neuroscience	24	674-677	2006
石川貴充, 福家 辰樹, 夏目博宗, 杉江秀夫, 大関 武彦	重度精神運動発達遅滞児 に発症した慢性炎症性脱 髓性多発根神経炎 (CIDP)	小児臨	59	67-71	2006
Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsuoka K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, Okuyama T	Histopathological and behavioral improvement of murine Mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells	Molecular Therapy	13	548-55	2006
小穴信吾, 稲垣 真澄, 鈴木聖子, 堀本れい子, 加 我牧子	刺激モダリティ別事象関 連電位N400の発達と読字 障害における特徴：意味 カテゴリー一致判断課題 による検討	脳と発達	38	431-438	2006
Inagaki M, Kaga Y, Kaga M, Nihei K	Multimodal evoked potentials in patients with pediatricleu kodystrophy	Clinical Neurophysiology	59 suppl	251-263	2006
稲垣真澄, 羽鳥 誉之, 井上祐紀, 加我牧子	発達障害のモダリティ別 事象関連電位：自閉症ス ペクトラムにおける特徴	臨床脳波	49	12-17	2007

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

1 AD/HD の診断・評価

国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部 井上祐紀・加我牧子

I 注意欠陥/多動性障害(AD/HD)概念の整理

1990年代後半以降、不注意、多動、衝動性を特徴とする注意欠陥/多動性障害(以下、AD/HD)が急速に社会的な注目を浴びるようになり、不注意・多動を主訴として小児神経科・児童精神科を受診するケースが急増している。親・教師たちによってははじめからAD/HDを疑われている場合も多く、それだけ子どもの行動の問題と発達障害に関する関心が高まっているといえよう。一方、医療側には戸惑いが少なくない。AD/HDの概念自体が現在の形になってようやく10年と少しが過ぎたばかりで、AD/HDの概念についての混乱が残っているためである。適切に診断するためにも今一度AD/HD概念の変化の歴史と、現存する診断基準間での特徴の相違を整理する必要がある。

1. AD/HD概念の変化の歴史

AD/HDの概念は1902年に小児科医Stillが「道徳的統制の欠陥」を基本特徴とするStill氏病として報告してから現在に至るまで変化し続けてきた(表1)。1960年代には、小児の多彩な行動異常・学習の障害などを呈し、明らかな神経病理学的な所見のない症例が「微細脳機能障害; Minimal Brain

Dysfunction」として記載されて、病因としては胎児期・周産期における軽度の脳障害が想定された。しかし、あまりにも多様な症状が含まれすぎているという批判のもと、過活動を中心的な障害として記述したのが「多動性症候群」である。この概念は器質的な脳損傷の存在を想定しない精神疾患としてののはじめの記述と考えられる。

1968年にはアメリカ精神医学会が提唱した診断基準DSM-II (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; 「精神疾患の診断・統計マニュアル」)に発達障害としてはじめて「多動性反応」が採用され、1980年のDSM-IIIでは注意欠陥と衝動性に対してより重点を置いた形で「注意欠陥障害; attention deficit disorder」として記載されている。さらに注意欠陥・多動・衝動性を区別せずに14項目の症状リストを用いて記載されたのが、DSM-IIIの中間改訂版であるDSM-III-R (1987)における「注意欠陥/多動性障害; attention deficit/hyperactive disorder」である。この診断基準は1994年のDSM-IV¹⁾ではさらに改訂され、多動性が目立たなくてもAD/HDと診断できるようになっている。AD/HDは多動性-衝動性優勢型、不注意優勢型、そしてその両方の特徴を兼ね備える混合型という3つのサブグループに分類され、現在のAD/HDの

表1 ○ AD/HD 概念の変化の歴史

	主な特徴	想定される病因
Still 氏病(1902)	道徳意識・抑制意志の欠如	脳障害 遺伝 環境要因
微細脳機能障害(1962)	行動異常 学習の障害	胎児期・周産期の脳障害
多動性症候群(1960)	過剰な活動	脳障害のない精神疾患
多動性反応(1968: DSM-II)	多動・過剰な活動	同上
注意欠陥障害(1980: DSM-III)	注意の持続 衝動統制の障害	病因を特定しない立場
注意欠陥/多動性障害(1987: DSM-III-R)	注意欠陥, 衝動性, 多動の3つを 区別しない症状リストで診断	同上
注意欠陥/多動性障害(1994: DSM-IV)	不注意優勢型, 多動性-衝動性優 位型, 混合型のサブタイプに分類	同上

診断基準として臨床・研究に用いられている。

2. ICD-10における「多動性障害」とはどのような違いのか

WHOの診断基準であるICD-10²⁾に記載されている「多動性障害; hyperkinetic disorder」は、DSM-IVにおけるAD/HDよりもさらに限定された概念をもつ診断基準である。ICD-10ではこの障害を“不注意と持続した課題の遂行ができないことを伴った調節不良な多動”によって特徴づけられるとしており、あくまで多動性を必須事項とした診断基準となっている。注意欠陥については“中心的な特徴を構成する”としながらも、障害の名称に含めることをしていない。「注意欠陥」という名称が不安な、没頭した、夢想的な、または無気力な小児を含むことを示唆するというのがその理由として挙げられている。一方DSM-IVでは不注意と多動・衝動性に均等に重みづけをしてそのいずれかが満たされなくてもAD/HDと診断する、つまり多動性が診断に必須でないため、より多くのケースが診断の対象となりうる。AD/HDの研究を

主導してきたアメリカ(DSM-IV派)に対し、元来多動を示す小児を比較的まれな障害として診断してきたヨーロッパとの考え方(ICD-IV派)との違いが二つの診断基準の差異に現れていると考えられる。

III どういう手順で診断していくか

ここからは実際の診療における診断のための具体的な手続きの一例を紹介する。DSM-IVの使い方や症状評価・スクリーニングの方法など、まだ試行錯誤の段階ではあるが読者のご参考になれば幸いである。

1. 行動観察・本人との面接

行動観察はAD/HDの診断において最も重要な要素の一つである。初診医(予診医を含む)は診察室にはじめて入ってくる時の親子の様子から行動観察をスタートしている。診察室にはおもちゃをある程度用意し、壁に他の患児の絵やキャラクターのポスターなどを貼り、多少の新奇刺激を提示しておく。予診医は自己紹介を済ませて

から、親の面接をはじめる前に少しの間、子どもとかかわるようにする。子どもを予診医に慣れさせておくと、本診察のときに行動観察がスムーズであるし、よそいきの顔をしておとなしくしている子どもの本来の姿を引き出すことにもつながる。というのも、診察室などの1対1の場面ではAD/HDの症状は最小限まで観察されにくくなると指摘されているからである¹⁾。基本的な治療関係を構築しながら、問題になっている症状・行動がどのような状況・きっかけで起こっているのか、その結果どんなことが起こっているのかを聞きだすことができるのと情報量が多くなる。また、AD/HD症状の結果、本人が感じている困難・苦痛を知ることができれば、診断・治療についての本人に対する説明をより説得力のあるものにすると思われる。

2. 親との面接

親との面接では最初に、親が最も問題と感じている症状・行動について聞く。細かい発達歴なども聞かなくてはならないが、まずは親が聞いてほしいと思っている内容から話題にしたほうがより詳しい情報を得られる可能性がある。家庭環境に関する情報はAD/HDのリスク要因としても重要であるが、面接前半でいきなり質問しないほうがより実態に即した内容を聴取できることが多い。多くの場合親たちは、周囲の大人からの激しい非難や子どもの攻撃性にさらされており、疲弊している。親たちが子どもの行動に戸惑いながらも育児に奮闘してきたことに配慮しながら面接を進めていく必要がある。

3. DSM-IVに沿って症状をスクリーニングする

アメリカ小児科学会のガイドライン^{3,4)}では、プライマリケア医がAD/HDの中核症

状の一部を呈している小児を診療する場合、DSM-IVに基づいた症状評価スケールを用いて親と教師の両方から情報を集めることを勧告している。残念ながら現在のわが国ではDSM-IVに基づいて和訳されたAD/HD症状評価スケールで使用可能なものがない。AD/HD症状のスクリーニングについては、面接の中で直接親と教師から聴取することが望ましい。この場合、情報のソースは母親だけでは不十分であり、診断のためには家庭以外の状況についての情報が不可欠となる。不注意・多動性-衝動性の症状群ごとに9つずつの症状リストがあるが、それぞれの項目の具体例をできるだけ詳しく記しておくとうい。症状は小学生の時期が最も多彩で程度も強いが、ライフステージごとに表現型が変わってくるため、それぞれの年代別にも具体例のイメージを頭に入れておく必要がある。表2にDSM-IVの診断基準を示しておく。

a. 不注意

不注意症状は就学前には気づかれない傾向がある。それは家庭や幼稚園で要求される課題のレベルがまだ高くないためであろう。しかし表2の基準A1-cのような話しかけに対する反応の乏しさや、基準A1-dのように指示に従うことの困難さは未就学児でも観察される可能性が高い。就学後には文房具や持ち物を自分で管理することになり、基準A1-g, iのような問題が増える。典型的例では忘れ物がクラスでトップになり、あまりにも落とし物が多いので、教室の隅に本人専用の“落とし物箱”を作られるケースもある。基準A1-aのようなケアレスミスはテストのとき名前を書き忘れてたりするような単純なミスが何度も繰り返されたりすることで明らかになる。これは大事なときほど、たとえば入学試験のときなどに認められることがある。基準A1-bのような集中困難があると、授業

表2 ○ DSM-IV 診断基準

■ 注意欠陥/多動性障害

A. (1)か(2)のどちらか

- (1) 以下の不注意症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヶ月間持続したことがありその程度は不適応的で発達の水準に相応しないもの

不注意

- (a) 学業、仕事、またはその他の活動において、しばしば綿密に注意することができない、または不注意な間違いをする。
- (b) 課題または遊びの活動で注意を集中し続けることがしばしば困難である。
- (c) 直接話しかけられたときにしばしば聞いていないように見える。
- (d) しばしば指示に従えず、学業、用事、または職場での義務をやり遂げることができない(反動的な行動、または指示を理解できないからでなく)。
- (e) 課題や活動を順序立てることがしばしば困難である。
- (f) (学業や宿題のような)精神的努力の持続を要する課題に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う。
- (g) 課題や活動に必要なもの(例:おもちゃ、学校の宿題、鉛筆、本、または道具)をしばしば失くしてしまう。
- (h) しばしば外からの刺激によってすぐ気が散ってしまう。
- (i) しばしば日々の活動で忘れっぽい。

- (2) 以下の多動性-衝動性の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヶ月間持続したことがあり、その程度は不適切で、発達水準に相応しない

多動性

- (a) しばしば手足をそわそわと動かし、またはいすの上でもじもじする。
- (b) しばしば教室や、その他、座っていることを要求される状況で席を離れる。
- (c) しばしば、不適切な状況で、余計に走り回ったり高いところに上ったりする(青年または成人では落ち着いた感じの自覚のみに限られるかもしれない)。
- (d) しばしば静かに遊んだり余暇活動につくことができない。
- (e) しばしば“じっとしていない”，またはまるで“エンジンで動かされるように”行動する。
- (f) しばしばしゃべりすぎる。

衝動性

- (a) しばしば質問が終わる前に出し抜けて答え始めてしまう。
- (b) しばしば順番を待つことが困難である。
- (c) しばしば他人を妨害し、邪魔する(例:会話やゲームに干渉する)。

- B. 多動性-衝動性または不注意症状のいくつかが7歳以前に存在し、障害を引き起こしている。
- C. これらの症状による障害が2つ以上の状況〔例:学校(または職場)と家庭〕において存在する
- D. 社会的、学業的、または職業的機能において、臨床的に著しい障害が存在するという明確な証拠が存在しなくてはならない。
- E. その症状は広汎性発達障害、統合失調症、または他の精神病性障害の経過中のみ起こるものではなく、他の精神疾患(例:気分障害、不安障害、解離性障害、またはパーソナリティ障害)ではうまく説明されない。

▼病形に基づいてコード番号をつけよ

- 314.01 注意欠陥/多動性障害、混合型:過去6ヶ月間A1とA2の基準をともに満たしている場合
- 314.00 注意欠陥/多動性障害、不注意優勢型:過去6ヶ月間、基準A1を満たすが基準A2を満たさない場合
- 314.01 注意欠陥/多動性障害、多動性-衝動性優勢型:過去6ヶ月間、基準A2を満たすが基準A1を満たさない場合

*コード番号をつける上での注意 (とくに青年および成人で)現在、基準を完全に満たさない症状をもつ者には“部分寛解”と特定しておくべきである。